

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 8 月 16 日 (16.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/58491 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/06, 31/22, 31/366, 31/40, 31/427, 31/44, 31/4439, A61P 1/04, 19/02, 29/00 // C07D 263/44, 277/34, 413/06, 417/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00880
- (22) 国際出願日: 2001 年 2 月 8 日 (08.02.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-38265 2000 年 2 月 10 日 (10.02.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 杉山泰雄 (SUGIYAMA, Yasuo) [JP/JP]; 〒666-0111 兵庫県川西市大和東5丁目7番2号 Hyogo (JP). 小高裕之 (ODAKA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒651-1223 兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地の12 Hyogo (JP). 成尾憲一 (NARUO, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒669-1535 兵庫県三田市南が丘1丁目1番2号 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUG COMPRISING COMBINATION

(54) 発明の名称: 併用医薬

(57) Abstract: A TNF- α inhibitor comprising a combination of an insulin resistance-ameliorating agent with an HMG-CoA reductase inhibitor which is useful as a preventive or a remedy for inflammatory diseases, etc.

(57) 要約:

インスリン抵抗性改善薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬とを組み合わせ
てなる TNF- α 抑制剤は、炎症性疾患などの予防・治療剤として有用であ
る。

WO 01/58491 A1

明 細 書

併用医薬

5 技術分野

本発明は、インスリン抵抗性改善薬とHMG-C o A還元酵素阻害薬とを組み合わせたり、TNF- α が関与する疾患、例えば炎症性疾患などの予防・治療剤として有用なTNF- α 抑制剤に関する。

10 背景技術

TNF（腫瘍壊死因子）- α は、各種疾患において重要な役を果たしていると考えられている。例えば炎症性疾患である慢性関節リウマチにおいては、TNF- α の産生が亢進し、これが関節組織の破壊をもたらすと考えられている。

15 インスリン抵抗性改善薬とHMG-C o A還元酵素阻害薬との組み合わせについては、以下のような報告がなされている。

1) 特開平9-71540（EP-A-753298）には、動脈硬化および／または黄色腫の予防および／または治療のための、HMG-C o A還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善物質の1種
20 または2種以上との使用が記載されている。

2) 特開平9-67271（EP-A-749751）には、インスリン感受性増強剤と、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビッグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせる医薬が記載されている。
25

しかしながら、上記のいずれの文献も、TNF- α 抑制効果について記載ないし示唆するものではない。

TNF- α が関与する疾患、例えば炎症性疾患などの予防・治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有

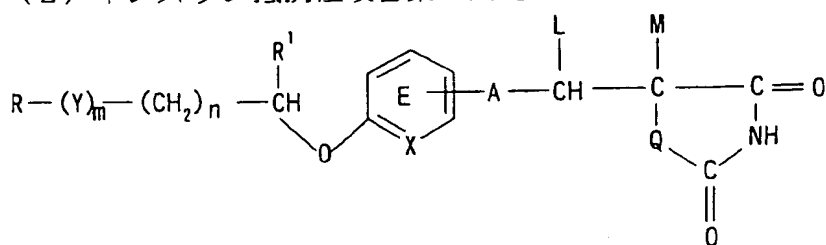
するTNF- α 抑制剤の開発が切望されている。

発明の開示

本発明は、

- 5 (1) インスリン抵抗性改善薬とHMG-CoA還元酵素阻害薬とを組み合わせるTNF- α 抑制剤；

(2) インスリン抵抗性改善薬が式 [I]



- 10 [式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基；Yは-CO-、-CH(OH)-または-NR³-（ただしR³は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R¹は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基はR¹と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。]で表される化合物またはその塩である前記(1)記載の剤；

(3) 式 [I] で表される化合物がピオグリタゾンである前記(2)記載の剤；

- 20 (4) 式 [I] で表される化合物がロシグリタゾンである前記(2)記載の剤；

(5) HMG-CoA還元酵素阻害薬がスタチン系化合物である前記(1)記載の剤；

- 25 (6) HMG-CoA還元酵素阻害薬が、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタ

- バスタチン、ZD-4522またはその塩である前記(1)記載の剤；
- (7) HMG-CoA還元酵素阻害薬が、アトルバスタチンまたはその塩である前記(1)記載の剤；
- (8) ピオグリタゾンまたはその塩とセリバスタチンまたはその塩とを組み合わせる前記(1)記載の剤；
- 5 (9) ピオグリタゾンまたはその塩とプラバスタチンまたはその塩とを組み合わせる前記(1)記載の剤；
- (10) ピオグリタゾンまたはその塩とアトルバスタチンまたはその塩とを組み合わせる前記(1)記載の剤；
- 10 (11) ロシグリタゾンまたはその塩とセリバスタチンまたはその塩とを組み合わせる前記(1)記載の剤；
- (12) ロシグリタゾンまたはその塩とプラバスタチンまたはその塩とを組み合わせる前記(1)記載の剤；
- (13) ロシグリタゾンまたはその塩とアトルバスタチンまたはその塩とを組み合わせる前記(1)記載の剤；
- 15 (14) 炎症性疾患の予防・治療剤である前記(1)記載の剤；
- (15) 炎症性疾患が慢性関節リウマチである前記(14)記載の剤；
- (16) 炎症性疾患が炎症性腸疾患である前記(14)記載の剤；
- (17) 哺乳動物に有効量のインスリン抵抗性改善薬とHMG-CoA還元
- 20 酵素阻害薬とを投与することを特徴とする炎症性疾患の治療方法；
- (18) HMG-CoA還元酵素阻害薬と組み合わせて用いられる炎症性疾患治療剤製造のためのインスリン抵抗性改善薬の使用；などに関する。

本発明に用いられるインスリン抵抗性改善薬は、障害を受けているインス

25 リン受容体機能を元に戻し、インスリンの抵抗性を改善する薬剤であって、その具体例としては、例えばチアゾリジンジオンまたはオキサゾリジンジオン骨格を有する化合物、好ましくは前記した式〔I〕で表される化合物またはその塩が挙げられる。

式 [I] 中、R で示される置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。これらの炭化水素基における炭素数は、好ましくは 1 ~ 14 である。

- 5 脂肪族炭化水素基としては、炭素数 1 ~ 8 の脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec. - ブチル、t. - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t. - ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数 1 ~ 8 の飽和脂肪族炭化水素基（例、アルキル基等）；
- 10 例えばビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、2, 4 - ヘキサジエニル、5 - ヘキセニル、1 - ヘプテニル、1 - オクテニル、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 -
- 15 ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、2, 4 - ヘキサジイニル、5 - ヘキシニル、1 - ヘプチニル、1 - オクチニルなど炭素数 2 ~ 8 の不飽和脂肪族炭化水素基（例、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アルカジイニル基等）が挙げられる。
- 20 脂環族炭化水素基としては、炭素数 3 ~ 7 の脂環族炭化水素基が好ましい。該脂環族炭化水素基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数 3 ~ 7 の飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルキル基等）および 1 - シクロペンテニル、2 - シクロペンテニル、3 - シクロペンテニル、1 - シクロヘキセニル、2 -
- 25 シクロヘキセニル、3 - シクロヘキセニル、1 - シクロヘプテニル、2 - シクロヘプテニル、3 - シクロヘプテニル、2, 4 - シクロヘプタジエニルなど炭素数 5 ~ 7 の不飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等）が挙げられる。

脂環族-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化

水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケ
ニル-アルキル基等）が挙げられ、なかでも炭素数4～9の脂環族-脂肪族
炭化水素基が好ましい。該脂環族-脂肪族炭化水素基としては、例えばシク
ロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペ
ンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、
シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニ
ルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプ
チルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数7～13の芳香脂肪族炭化水素基
（例、アラルキル基等）が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例
えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、
2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数7～9のフェニル
アルキル、 α -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル、 β -ナフチルメチル、
 β -ナフチルエチルなど炭素数11～13のナフチルアルキルなどが挙げら
れる。

芳香族炭化水素基としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、ア
リール基等）が好ましい。該芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、
ナフチル（ α -ナフチル、 β -ナフチル）などが挙げられる。

式〔I〕中、Rで示される置換されていてもよい複素環基における複素環
基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒
素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の複素環基
または縮合環基が挙げられる。縮合環としては、例えばこのような5～7員
の複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個
の硫黄原子を含む5員環との縮合環が挙げられる。

複素環基の具体例としては、例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピ
リジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピ
リミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-
ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミ

ダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサ
ゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾ
リル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール
5 -5-イル、1,2,4-ドリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール
-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、イ
ンドール-3-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-ピロロ〔2,3
-b〕ピラジンを2-イル、1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジンを6-イル、
1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを2-イル、1H-イミダゾ〔4,5
-c〕ピリジンを2-イル、1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピラジンを2-イ
10 ル、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル等が挙げられる。該複素環基
は、好ましくはピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基である。

式〔I〕中、Rで示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可
能な任意の位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよ
15 い。該置換基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリ
ール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置
換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されて
いてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化
されていてもよいカルボキシル基、アミジノ基、カルバモイル基、スルファ
20 モイル基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロソ基が挙げられる。

脂肪族炭化水素基としては、炭素数1~15の直鎖状または分枝状の脂肪
族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げら
れる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数1~10のアルキル基、例えばメ
25 チル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチ
ル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、
1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,
2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、
ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、
5 3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、
10 3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

脂環式炭化水素基としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。
15

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスクロ〔2.2.2〕オクチル、ビスクロ〔3.2.1〕オクチル、ビスクロ〔3.2.2〕ノニル、
20 ビスクロ〔3.3.1〕ノニル、ビスクロ〔4.2.1〕ノニル、ビスクロ〔4.3.1〕デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。
25

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

アリール基の好適な例としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）、アントリル、フェナン
トリル、アセナフチレニルなどが挙げられる。

芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、
5 オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾ
リル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾ
リル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリ
ル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリ
アゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニ
10 ル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；
例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インド
リル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ
オキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2
-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノ
15 リル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフ
チリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、
 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、
フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、
フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕
20 ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピ
リジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジ
ニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3
-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニルなどの芳
香族縮合複素環基などが挙げられる。

25 非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニ
ル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオ
ラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリ
ニル、ピペラジニル、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリ
ノなどが挙げられる。

ハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基において、置換されたアミノ基としては、
N-モノ置換アミノ基およびN, N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換
アミノ基としては、例えばC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁
5 ₀アルキニル基、芳香族基、複素環基またはC₁₋₁₀アシル基を、1個または
2個置換基として有するアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エ
チルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘ
キシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチ
ルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等）
10 が挙げられる。

置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、例えば炭素数
1~13のアシル基、例えば炭素数1~10のアルカノイル基、炭素数3~
10のアルケノイル基、炭素数4~10のシクロアルカノイル基、炭素数4
~10のシクロアルケノイル基、炭素数6~12の芳香族カルボニル基等が
15 挙げられる。

炭素数1~10のアルカノイル基の好適な例としては、例えばホルミル、
アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリ
ル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げら
れる。

20 炭素数3~10のアルケノイル基の好適な例としては、例えばアクリロイ
ル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル等が挙げられる。

炭素数4~10のシクロアルカノイル基の好適な例としては、例えばシク
ロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニ
ル、シクロヘプタンカルボニル等が挙げられる。

25 炭素数4~10のシクロアルケノイル基の好適な例としては、例えば2-
シクロヘキセンカルボニル等が挙げられる。

炭素数6~12の芳香族カルボニル基の好適な例としては、例えばベンゾ
イル、ナフトイル、ニコチノイル等が挙げられる。

置換されたアシル基における置換基としては、例えば炭素数1~3のアル

キル基、例えば炭素数 1～3 のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素など）、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシル基において、置換されたヒドロキシル基としては、例えばアルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が挙げられる。

アルコキシ基の好適な例としては、炭素数 1～10 のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec. -ブトキシ、t. -ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ等が挙げられる。

シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数 2～10 のアルケニルオキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ等が挙げられる。

シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルケニルオキシ基、例えば 2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。

アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数 7～10 のアラルキルオキシ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数 2～13 のアシルオキシ基、さらに好ましくは炭素数 2～4 のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど）等が挙げられる。

アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数 6～14 のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。該アリールオキシ

基は、1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素など）等が挙げられる。置換されたアリールオキシ基としては、例えば4-クロロフェノキシ等が挙げられる。

- 5 置換されていてもよいチオール基において、置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基、アリールチオ基などが挙げられる。

- アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキルチオ基、
10 例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

- シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアル
15 キルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルチオ基、例えばアリル (allyl) チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ等が挙げられる。

- 20 シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルチオ基、例えば2-シクロペンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオ等が挙げられる。

- アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチ
25 オなど）等が挙げられる。

アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど）等が挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールチオ基、

例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。該アリールチオ基は、
1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例
えばハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素など）等が挙げられる。置換さ
れたアリールチオ基としては、例えば4-クロロフェニルチオ等が挙げられ
る。

エステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えばアルコキシ
カルボニル基、アラキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル
基等が挙げられる。

アルコキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数2～5のアルコキシ
カルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキ
シカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。

アラキルオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数8～10のア
ラキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等が挙げら
れる。

アリールオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数7～15のアリ
ールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p-トリルオキシ
カルボニル等が挙げられる。

Rで示される炭化水素基および複素環基における置換基は、好ましくは炭
素数1～10のアルキル基、芳香族複素環基、炭素数6～14のアリール基
であり、さらに好ましくはC₁₋₃アルキル、フリル、チエニル、フェニル、ナ
フチルである。

式〔I〕中、Rで示される炭化水素基および複素環基上の置換基は、それ
らが脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基または非芳香族複素環
基であるときはさらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1～3
個有していてもよく、このような置換基としては、例えば炭素数1～6のア
ルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭
素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基、芳香族複素
環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、

非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、
ピペリジノ、ピロリジノ、ピペラジノなど）、炭素数7～9のアラルキル基、
アミノ基、N-モノ-C₁₋₄アルキルアミノ基、N, N-ジ-C₁₋₄アルキル
アミノ基、炭素数2～8のアシルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオ
5 ニルアミノ、ベンゾイルアミノなど）、アミジノ基、炭素数2～8のアシル
基（例、炭素数2～8のアルカノイル基など）、カルバモイル基、N-モノ
-C₁₋₄アルキルカルバモイル基、N, N-ジ-C₁₋₄アルキルカルバモイル
基、スルファモイル基、N-モノ-C₁₋₄アルキルスルファモイル基、N, N-
-ジ-C₁₋₄アルキルスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数2～8のアル
10 コキシカルボニル基、ヒドロキシ基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭
素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、
炭素数7～9のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基、
メルカプト基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数7～9のアラルキル
チオ基、炭素数6～14のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、
15 ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子などが挙げられる。

式 [I] 中、Rは、好ましくは置換されていてもよい複素環基である。R
は、さらに好ましくはC₁₋₃アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナ
フチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジル、オ
20 キサゾリルまたはチアゾリル基である。

式 [I] 中、Yは、-CO-、-CH(OH)-または-NR³-（ただし
R³は置換されていてもよいアルキル基を示す。）を示すが、-CH(OH)-
または-NR³-が好ましい。ここにおいて、R³で示される置換されてい
25 てもよいアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数1～4のアルキル
基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
sec.-ブチル、t.-ブチルなどが挙げられる。また、置換基としては、例え
ばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4のアル
コキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、

sec. -ブトキシ, l. -ブトキシなど), ヒドロキシル基, ニトロ基, 炭素数 1~4 のアシル基 (例、ホルミル, アセチル, プロピオニルなど) などが挙げられる。

mは、0 または 1 を示すが、好ましくは 0 である。

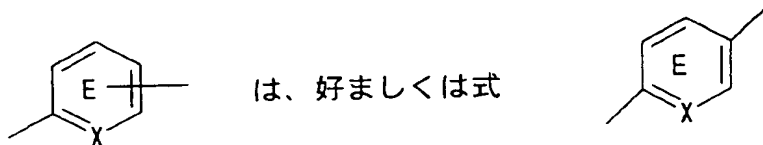
5 nは、0, 1 または 2 を示すが、好ましくは 0 または 1 である。

Xは、CH または N を示すが、好ましくは CH である。

式 [I] 中、Aは、結合手または炭素数 1~7 の 2 価の脂肪族炭化水素基を示す。該脂肪族炭化水素基は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また飽和または不飽和のいずれでもよい。その具体例としては、例えば -CH₂-
10 -, -CH(CH₃)-, -(CH₂)₂-, -CH(C₂H₅)-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-
などの飽和のもの、例えば -CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(C₂H₅)=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-
15 -, -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-C
H₂-, -CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH₂-などの不飽和のものが挙げられる。Aは、好ましくは結合手または炭素数 1~4 の 2 価の脂肪族炭化水素基であり、該脂肪族炭化水素基は、さらに飽和であることが好ましい。Aは、さらに好ましくは結合手または -(CH₂)₂- である。

20 R¹で示されるアルキル基としては、前記したR³におけるアルキル基と同様のものが用いられる。R¹は、好ましくは水素原子である。

式 [I] 中、部分構造式

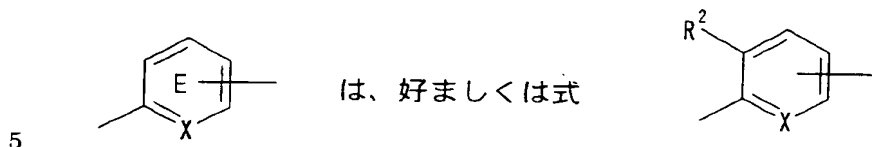


[式中、各記号は前記と同意義を示す。] を示す。

25 また、環Eは、置換可能な任意の位置に、さらに 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、

ニトロ基および置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。これらは、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが用いられる。

環E、すなわち部分構造式



〔式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕を示す。

10 R^2 で示されるアルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、および置換されていてもよいアミノ基としては、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが挙げられる。 R^2 は、好ましくは水素原子、置換されていてもよいヒドロキシル基またはハロゲン原子である。 R^2 は、さらに好ましくは水素原子または置換されていてもよいヒドロキシル基
15 であり、特に好ましくは水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基である。

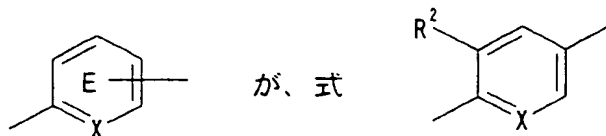
式〔I〕中、LおよびMは、水素原子あるいは互いに結合して結合手を示すが、好ましくは水素原子である。

ここで、LとMが互いに結合して結合手を形成する化合物には、アゾリジンジオン環の5位の二重結合に関し、(E)体および(Z)体が存在する。

20 また、LおよびMがそれぞれ水素原子を示す化合物には、アゾリジンジオン環の5位の不斉炭素による(R)－体および(S)－体の光学異性体が存在し、該化合物は、これら(R)－体および(S)－体の光学活性体およびラセミ体を含む。

25 式〔I〕で表される化合物の好ましい例としては、例えば、Rが C_{1-3} アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル

基； m が0； n が0または1； X がCH； A が結合手または $-(CH_2)_2-$ ；
 R^1 が水素原子；環Eすなわち部分構造式



かつ R^2 が水素原子または C_{1-4} アルコキシ基； L および M が水素原子である

5 化合物が挙げられる。

式〔I〕で表される化合物の好適な例としては、例えば

5-〔4-〔2-（5-エチル-2-ピリジル）エトキシ〕ベンジル〕-2,
 4-チアゾリジンジオン（一般名：ピオグリタゾン）；

10 5-〔〔4-〔（3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラ
 メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル）メトキシ〕フェニル〕メチル〕
 -2,4-チアゾリジンジオン（一般名：トログリタゾン）；

5-〔〔4-〔2-（メチル-2-ピリジニルアミノ）エトキシ〕フェニル〕
 メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン（一般名：ロシグリタゾン）；

15 5-〔3-〔4-（5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ）
 フェニル〕プロピル〕-2,4-オキサゾリジンジオンなどが挙げられる。

式〔I〕で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例え
 ば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性

20 または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどの
 アルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならび
 にアルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチ
 25 ルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、
 トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチ
 レンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、

リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など

5 との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

式〔I〕で表される化合物またはその塩は、好ましくはピオグリタゾン、
10 ロシグリタゾンまたはそれらの塩であり、さらに好ましくは、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩であり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

式〔I〕で表される化合物またはその塩は、例えば特開昭55-2263
15 6 (EP-A 8203)、特開昭60-208980 (EP-A 155845)、特開昭61-286376 (EP-A 208420)、特開昭61-85372 (EP-A 177353)、特開昭61-267580 (EP-A 193256)、特開平5-86057 (WO 92/18501)、特開平7-82269 (EP-A 605228)、特開平7-1
20 01945 (EP-A 612743)、EP-A-643050、EP-A-710659等に記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

本発明に用いられるインスリン抵抗性改善薬としては、上記した以外に、
25 さらに例えば

(±)-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]イソオキサゾリジン-3,5-ジオン (JT
T-501) またはその塩；

5-[〔3,4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-1-ベンゾピラ

- ン-6-イル] メチル] - 2, 4-チアゾリジンジオン (一般名: エングリ
タゾン) またはその塩 (好ましくはナトリウム塩) ;
- 5 5-〔〔4-〔3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) - 1
-オキソプロピル] フェニル] メチル] - 2, 4-チアゾリジンジオン (一
般名: ダルグリタゾン/CP-86325) またはその塩 (好ましくはナト
リウム塩) ;
- 5-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル) ベンゾ
フラン-5-イルメチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオン (CP-927
68) またはその塩 ;
- 10 5-(2-ナフタレニルスルフォニル) - 2, 4-チアゾリジンジオン (A
Y-31637) またはその塩 ;
- 4-〔(2-ナフタレニル) メチル] - 3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジ
アゾール-2-オキシド (AY-30711) またはその塩 ;
- 5-〔〔6-(2-フルオロベンジルオキシ) - 2-ナフチル] メチル] -
15 2, 4-チアゾリジンジオン (MCC-555) またはその塩 ;
- (±) -〔5-〔(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] -
2-メトキシ-N-〔〔4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ベ
ンズアミド (AHG-255) またはその塩 ;
- 4-〔1-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラ
20 ヒドロナフタレン-2-イル) エテニル] 安息香酸 (LGD1069) ま
たはその塩 ;
- 6-〔1-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロナフタレン-2-イル) シクロプロピル] ニコチン酸 (LG100
268) またはその塩 ;
- 25 1, 4-ビス〔4-〔(3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジ
ン-2-イル) メチル] フェノキシ] -2-ブテン (YM-440) また
はその塩 ;
- CS-011 ; デキスリポタム (dexlipotam) ; GI-262570 ; I
NS-1 ; AR-H-0329242 ; CLX-0901 ; FK-614 ;

KRP-297; CRE-16336; NN-2344; BM-13-1258; S-15261; KB-R-7785; DN-108; DRF-2725; GW-2570; GW-2433; MXC-3255; L-746449; L-767827; L-783281なども挙げられる。

- 5 これらの化合物の塩としては、前記した式 [I] で表される化合物の塩と同様のものが用いられる。

- インスリン抵抗性改善薬は、好ましくはピオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、または (±) -4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] ベンジル] イソオキサゾリジン-3, 5-ジオンであり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。
- 10

本発明において用いられるインスリン抵抗性改善薬は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 15 本発明に用いられるHMG-CoA還元酵素阻害薬は、コレステロール生合成律速段階の酵素である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoエンザイムA還元酵素 (HMG-CoA還元酵素) を阻害する薬剤であって、例えばスタチン系化合物などが挙げられる。その具体例としては、例えばセリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩などが挙げられる。
- 20

ここで、塩としては、前記した式 [I] で表される化合物の塩と同様のものが用いられる。

- HMG-CoA還元酵素阻害薬は、好ましくはセリバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチンまたはそれらの塩などである。
- 25

本発明において用いられるHMG-CoA還元酵素阻害薬は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本発明の剤において、好ましい組み合わせの例としては、例えば

- 1) ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）とセリバスタチンまたはその塩（好ましくはナトリウム塩）との組み合わせ；
- 2) ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）とプラバスタチンまたはその塩（好ましくはナトリウム塩）との組み合わせ；
- 5 3) ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）とアトルバスタチンまたはその塩との組み合わせ；
- 4) ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）とセリバスタチンまたはその塩（好ましくはナトリウム塩）との組み合わせ；
- 5) ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）とプラバスタチンまたはその塩（好ましくはナトリウム塩）との組み合わせ；
- 10 6) ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）とアトルバスタチンまたはその塩との組み合わせなどが挙げられる。

本発明において、TNF- α 抑制剤とは、生体組織（例、骨格筋、単球、マクロファージ、好中球、繊維芽細胞、上皮細胞、アストロサイト等）において、TNF- α 産生量またはTNF- α 活性を低下させる薬剤を意味する。

本発明のTNF- α 抑制剤は、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し、TNF- α が関与する疾患（TNF- α により誘発される疾患）の予防および治療剤として用いられる。ここで、TNF- α が関与する疾患とは、TNF- α の存在により発症し、TNF- α の抑制効果を介して治療される疾患である。このような疾患としては、例えば炎症性疾患〔例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症；慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、通風性関節炎、骨膜炎等の関節炎；腰痛；通風；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；神経痛；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患等〕、循環器系疾患（例、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、汎発性血管内凝固症候群等）、喘息、アレルギー疾患、慢性閉塞性肺疾患、全身性エリテマトーデス、クローン病、

- 自己免疫性溶血性貧血、乾癬、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症等）、中枢神経障害（例、脳出血および脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、多発性硬化症等）、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群等）、アジソン病、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染症（例、サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症）、移植時の拒絶反応、透析低血圧、骨粗鬆症などが挙げられる。
- 5
- 10 本発明の剤は、活性成分であるインスリン抵抗性改善薬と、HMG-COA還元酵素阻害薬とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容される担体と自体公知の手段〔製剤技術分野において慣用の手段、例えば日本薬局方（例えば第13改正）に記載の手段等〕にしたがって混合することによって製剤化されていてもよい。
- 15
- 本発明の剤またはその各活性成分の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤等）、
- 20 坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤等）、ベレット、点滴剤、徐放性製剤（例、徐放性マイクロカプセル等）等の非経口剤が挙げられる。
- 以下に、経口剤および非経口剤の製造法について具体的に説明する。
- 経口剤は、活性成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸など）、崩壊剤（例、炭酸カルシウム、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸など）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロ
- 25

- ピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、メチルセルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイドシリカ、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形することにより製造される。
- 5 また、経口剤には、活性成分の溶解促進を目的として、塩酸、リン酸、マロン酸、コハク酸、DL-リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸等の酸類または炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム等の塩基を添加してもよい。
- 10 さらに、味のマスキング、腸溶化あるいは徐放化を目的として、自体公知の方法により、経口剤にコーティングを行ってもよい。コーティング剤としては、例えば腸溶性ポリマー（例、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD、メタアクリル酸コポリマーS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセル
- 15 ロース等）、胃溶性ポリマー（例、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE等）、水溶性ポリマー（例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、水不溶性ポリマー（例、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体等）、ワックスなどが用いられる。コーティングを行う場合、上記
- 20 コーティング剤とともに、ポリエチレングリコール等の可塑剤、酸化チタン、三二酸化鉄等の遮光剤を用いてもよい。

- 注射剤は、活性成分を分散剤（例、ツイーン(Tween)80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、D-マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、果糖等）などと
- 25

共に、水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油；プロピレングリコール、マクロゴール、トリカプリリン等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。

- 5 この際、所望により、溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸
- 10 ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子等）、
- 15 緩衝化剤（例、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、プロピレングリコール、塩酸リドカイン、ベンジルアルコール等）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等）等の添加
- 20 物を用いてもよい。

- 外用剤は、活性成分を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、活性成分をそのまま、あるいは賦形剤（例、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、白糖など）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）
- 25 などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。上記液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれもpH調節剤（例、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、

塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸など）などを含んでもよい。

5 坐剤は、活性成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。該組成物の製造の際に用いられる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸トリグリセライド〔例、ミグリオール類（ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ）など〕、植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

本発明の剤の投与形態は、特に限定されず、投与時にインスリン抵抗性改善薬とHMG-COA還元酵素阻害薬とが組み合わされていればよい。この
15 ような投与形態としては、例えば、1) インスリン抵抗性改善薬とHMG-COA還元酵素阻害薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) インスリン抵抗性改善薬とHMG-COA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) インスリン抵抗性改善薬とHMG-COA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2
20 種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) インスリン抵抗性改善薬とHMG-COA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) インスリン抵抗性改善薬とHMG-COA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、インスリン抵抗性改善薬、
25 HMG-COA還元酵素阻害薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。なかでも、上記2) または3) が好ましい。

さらに具体的には、インスリン抵抗性改善薬およびHMG-COA還元酵素阻害薬を別々に錠剤などの経口剤とし、該経口剤を同時に、または時間差

をにおいて投与することが好ましい。

本発明の剤は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し、経口的または非経口的に安全に用いられる。

5

本発明の剤の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。

10 インスリン抵抗性改善薬およびHMG-C o A還元酵素阻害薬の投与量は、
臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することができる。

例えばインスリン抵抗性改善薬を成人患者（体重50kg）（例えば炎症性疾患に罹患している患者）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

15 とりわけインスリン抵抗性改善薬として塩酸ピオグリタゾンを用いる場合、
塩酸ピオグリタゾンの1日あたりの投与量は、通常7.5～60mg、好ましくは15～45mgである。また、インスリン抵抗性改善薬としてトログリタゾンを用いる場合、トログリタゾンの1日あたりの投与量は、通常100～1000mg、好ましくは200～600mgである。インスリン抵抗性改善薬としてロシグリタゾン（またはそのマレイン酸塩）を用いる場合、
20 ロシグリタゾンの1日あたりの投与量は、通常1～12mg、好ましくは2～8mgである。

HMG-C o A還元酵素阻害薬を、成人患者（体重50kg）（例えば炎症性疾患に罹患している患者）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～100mg、好ましくは0.5～50mgであり、この量を1日1
25 ないし数回に分けて投与することができる。

とりわけHMG-C o A還元酵素阻害薬としてセリバスタチンナトリウムを用いる場合、セリバスタチンナトリウムの1日あたりの投与量は、通常0.01～1mg、好ましくは0.05～0.5mgである。また、HMG-C

○A還元酵素阻害薬としてプラバスタチンナトリウムを用いる場合、プラバスタチンナトリウムの1日あたりの投与量は、通常1～100mg、好ましくは5～50mgである。HMG-C○A還元酵素阻害薬としてシンバスタチンを用いる場合、シンバスタチンの1日あたりの投与量は、通常0.5～50mg、好ましくは1～20mgである。HMG-C○A還元酵素阻害薬としてフルバスタチンナトリウムを用いる場合、フルバスタチンナトリウムの1日あたりの投与量は、通常5～200mg、好ましくは10～100mgである。

本発明の剤において、インスリン抵抗性改善薬とHMG-C○A還元酵素阻害薬との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えばインスリン抵抗性改善薬1重量部に対し、HMG-C○A還元酵素阻害薬を通常0.005～200重量部程度、好ましくは0.01～0.2重量部程度用いればよい。

本発明の剤は、インスリン抵抗性改善薬またはHMG-C○A還元酵素阻害薬の単独投与に比べて、増強されたTNF- α 抑制作用を有する。

さらに、インスリン抵抗性改善薬とHMG-C○A還元酵素阻害薬とを組み合わせることで、各薬剤の単独使用時と比べて、薬剤の使用量を低減することができ、これら薬剤が好ましくない作用を有する場合、このような作用を低減することができる。

本発明の剤において、インスリン抵抗性改善薬またはHMG-C○A還元酵素阻害薬に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬（インスリン抵抗性改善薬を除く）」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬（HMG-C○A還元酵素阻害薬を除く）」、「利尿剤」などが挙げられる。

前記「糖尿病治療薬（インスリン抵抗性改善薬を除く）」としては、例えばインスリン、インスリン分泌促進薬、ビグアナイド剤、 α -グルコシダー

ゼ阻害薬などが挙げられる。

インスリンとしては、インスリン作用を有する物質であればよく、その具体例としては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。

また、インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1 など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

本発明の剤と、インスリンとを組み合わせる場合、相乗効果を有し、あるいはインスリンの使用量がインスリン単独投与時の使用量よりも低減されるため、インスリン多量投与の弊害である血管合併症および低血糖誘発の危険性が低い。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進薬としては、例えばナテグリニド (nateglinide, AY-4166)、ミチグリニド [(mitiglinide)、(2S)-2-ベンジル-3-(シス-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル)プロピオン酸カルシウム 2水和物 (KAD-1229)]、レパグリニド (repaglinide) などが挙げられる。

ビグアナイド剤としては、例えばフェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテート (Emiglitate) などが挙げられる。

- 5 上記以外にも、「糖尿病治療薬（インスリン抵抗性改善薬を除く）」としては、例えばエルゴセット (ergoset)、プラムリントイド (pramlintide)、レプチン、BAY-27-9955、T-1095 などが挙げられる。

例えば「糖尿病治療薬（インスリン抵抗性改善薬を除く）」を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.1～2500 mg、好ましくは 0.5～1000 mg であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

15 インスリンを、成人患者（体重 50 kg）に投与（通常は注射剤として投与）する場合、1日あたりの投与量は、通常 10 から 100 U（単位）、好ましくは 10 から 80 U（単位）であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

インスリン分泌促進薬を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.1～1000 mg、好ましくは 1～100 mg であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

20 ビグアナイド剤を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 10～2500 mg、好ましくは 100～1000 mg であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

α -グルコシダーゼ阻害薬を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.1～400 mg、好ましくは 0.6～300 mg であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

- 25 前記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-酢酸；イミレスタット；ゼナレスタット；

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソースピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド
(SNK-860) ; ゴボルレスタット ; ソルビニル ; および 1-〔(3-ブロモ-2-ベンゾフラニル)スルフォニル〕-2,4-イミダゾリジンジオン

- 5 (M-16209) ; CT-112 ; NZ-314 ; ARI-509 などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジン (pimagedine) などが挙げられる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば NGF、LY-333531 などが挙げられる。

- 10 上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline ; ALT-711) などが挙げられる。

- 15 例えば「糖尿病合併症治療薬」を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.1 ~ 2000 mg であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

アルドース還元酵素阻害薬を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 1 ~ 1000 mg であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

- 20 グリケーション阻害薬を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 1 ~ 2000 mg であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

- 25 プロテインキナーゼC阻害薬を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.1 ~ 100 mg であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

前記「抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばデクスフェンフラミン、フルオキセチン、シ

ブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

例えば「抗肥満薬」を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.01～1000 mg、好ましくは 0.1～1000 mg であり、この量を 1日1ないし数回に分けて投与することができる。

- 5 リパーゼ阻害薬を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.1～1000 mg であり、この量を 1日1ないし数回に分けて投与することができる。

- 10 食欲抑制薬を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.01～1000 mg、好ましくは 0.1～500 mg であり、この量を 1日1ないし数回に分けて投与することができる。

前記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬などが挙げられる。

- 15 アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、セロナプリル、シラザプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

- 20 カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121 などが挙げられる。

例えば「高血圧治療薬」を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.01～1000 mg であり、この量を 1日1ないし数回に分けて投与することができる。

- 25 アンジオテンシン変換酵素阻害薬を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.01～500 mg、好ましくは 0.1～100 mg であり、この量を 1日1ないし数回に分けて投与することができる。

カルシウム拮抗薬を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あ

たりの投与量は、通常0.1～500 mg、好ましくは1～200 mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

カリウムチャンネル開口薬を、成人患者（体重50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000 mgであり、この量を1日1
5 ないし数回に分けて投与することができる。

前記「高脂血症治療薬（HMG-C o A還元酵素阻害薬を除く）」としては、例えばフィブラート系化合物などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフ
10 イブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブログル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなどが挙げられる。

例えば「高脂血症治療薬（HMG-C o A還元酵素阻害薬を除く）」を、成人患者（体重50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.
15 01～3000 mg、好ましくは1～2000 mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

フィブラート系化合物を、成人患者（体重50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000 mg、好ましくは10～1500 mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

20 前記「利尿剤」としては、例えばキサンチン誘導体制剤、チアジド系製剤、抗アルドステロン製剤、炭酸脱水酵素阻害剤、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤などが挙げられる。

キサンチン誘導体制剤としては、例えばサリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミンなどが挙げられる。

25 チアジド系製剤としては、例えばエチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジドなどが挙げられる。

抗アルドステロン製剤としては、例えばスピロノラクトン、トリウムテレ

ンなどが挙げられる。

炭酸脱水酵素阻害剤としては、例えばアセタゾラミドなどが挙げられる。

クロルベンゼンスルホンアミド系製剤としては、例えばクロルタリドン、メフルシド、インダパミドなどが挙げられる。

- 5 上記以外にも、「利尿剤」としては、例えばアゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

例えば「利尿剤」を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1 日あたりの投与量は、通常 0.01 mg～100 g、好ましくは 0.05 mg～10 g であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

- 10 キサンチン誘導体製剤を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1 日あたりの投与量は、通常 0.1～100 g、好ましくは 0.5～10 g であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

- 15 チアジド系製剤を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1 日あたりの投与量は、通常 0.01～2000 mg、好ましくは 0.05～500 mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

抗アルドステロン製剤を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1 日あたりの投与量は、通常 1～2000 mg、好ましくは 10～1000 mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

- 20 炭酸脱水酵素阻害剤を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1 日あたりの投与量は、通常 10～5000 mg、好ましくは 50～2000 mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

- 25 クロルベンゼンスルホンアミド系製剤を、成人患者（体重 50 kg）に投与する場合、1 日あたりの投与量は、通常 1～2000 mg、好ましくは 10～1000 mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

前記した併用用薬剤は、任意の 2 種以上を組み合わせ用いてもよい。2 種の併用用薬剤を組み合わせ用いる場合の具体的な組み合わせとしては、例えば「インスリン分泌促進薬とビグアナイド剤との組み合わせ」、「インスリン分泌促進薬と α -グルコシダーゼ阻害薬との組み合わせ」、「インス

リンとピグアナイド剤との組み合わせ」、「インスリンと α -グルコシダーゼ阻害薬との組み合わせなどが挙げられる。

本発明の剤および併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時にこれらが組み合わせられていればよい。

- 5 本発明の剤と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法等により適宜選択することができる。例えば、本発明の剤 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.0001~10000 重量部用いればよい。

- 10 本発明の剤の TNF- α 抑制効果は、例えば遺伝性肥満・糖尿病モデルである KKA^Y マウスを用いて、血漿中の TNF- α 量を測定することによって評価される。

- すなわち、遺伝性肥満・糖尿病モデルである KKA^Y マウスに、インスリン抵抗性改善薬および HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与後、マウスを屠殺
15 して、血液を採取する。採取した血液を遠心分離し、血漿中の TNF- α を、ビオチン-ストレプトアビジン法に基づく酵素免疫測定法によって定量する。

発明を実施するための最良の形態

- 以下に、参考例および実施例を掲げて本発明をさらに具体的に説明するが、
20 これらは本発明を限定するものではない。

参考例 1

- 塩酸ピオグリタゾン 2479.5g (ピオグリタゾンとして 2250g)、乳糖
13930.5g およびカルボキシメチルセルロースカルシウム (カルメロースカル
25 シウム) 540g を流動造粒乾燥機 (パウレック社製) に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 450g を溶解した水溶液 7500g をスプレーして、造粒末を得た。得られる造粒末 16820g をカッターミル (昭和化学機械工作所製) を通し、整粒末とした。得られる整粒末 16530g とカルメロースカルシウム 513g およびステアリン酸マグネシウム 57g をタンブラー混合機 (昭和化

学機械工作所製)を用いて混合末とし、この混合末 16800g を打錠機(菊水製作所製)により打錠し、1錠あたりピオグリタゾンを 15mg 含有する下記組成の錠剤 140,000 錠を得た。

錠剤 1錠あたりの組成(単位:mg) :

5	1) 塩酸ピオグリタゾン	16.53
	2) 乳糖	92.87
	3) カルメロースカルシウム	7.2
	4) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
	5) ステアリン酸マグネシウム	0.4
10	計	120.0

参考例 2

参考例 1 と同様にして、1錠あたりピオグリタゾンを 30mg 含有する下記組成の錠剤 140,000 錠を得た。

15	錠剤 1錠あたりの組成(単位:mg) :	
	1) 塩酸ピオグリタゾン	33.06
	2) 乳糖	76.34
	3) カルメロースカルシウム	7.2
	4) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
20	5) ステアリン酸マグネシウム	0.4
	計	120.0

参考例 3

参考例 2 と同様にして、1錠あたりピオグリタゾンを 45mg 含有する下記組成の錠剤 140,000 錠を得た。

錠剤 1錠あたりの組成(単位:mg) :

	1) 塩酸ピオグリタゾン	49.59
	2) 乳糖	114.51
	3) カルメロースカルシウム	10.8

4) ヒドロキシプロピルセルロース	4.5
5) ステアリン酸マグネシウム	0.6
計	180.0

5 実施例 1

炎症性疾患の罹患者に、塩酸ピオグリタゾン 15mg 錠とプラバスタチンナトリウム 5mg 錠とを同時に投与した後に、該患者の血漿中の TNF- α 量を測定すると、投与前と比較して TNF- α 量が減少する。

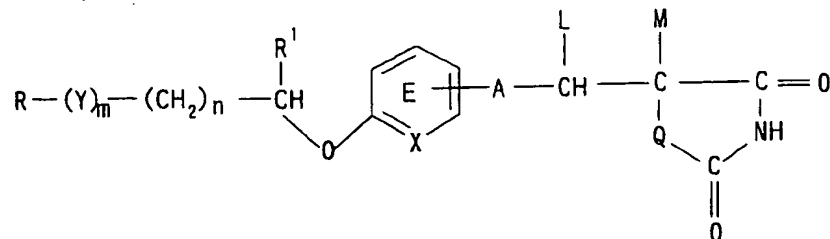
10 産業上の利用可能性

本発明の TNF- α 抑制剤は、優れた TNF- α 抑制作用を有し、TNF- α が関与する疾患、例えば炎症性疾患などの予防・治療剤として有用である。

請求の範囲

1. インスリン抵抗性改善薬とHMG-C o A還元酵素阻害薬とを組み合わせる
てなるTNF- α 抑制剤。

5 2. インスリン抵抗性改善薬が式 [I]



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基；Y
は-CO-、-CH(OH)-または-NR³-（ただしR³は置換されてい
てもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1
10 または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪
族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R¹は水素原子またはアルキル
基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該
置換基はR¹と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素
原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で表
15 される化合物またはその塩である請求項1記載の剤。

3. 式 [I] で表される化合物がピオグリタゾンである請求項2記載の剤。

4. 式 [I] で表される化合物がロシグリタゾンである請求項2記載の剤。

5. HMG-C o A還元酵素阻害薬がスタチン系化合物である請求項1記載
の剤。

20 6. HMG-C o A還元酵素阻害薬が、セリバスタチン、プラバスタチン、
シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタ
バスタチン、ZD-4522またはその塩である請求項1記載の剤。

7. HMG-C o A還元酵素阻害薬が、アトルバスタチンまたはその塩であ
る請求項1記載の剤。

25 8. ピオグリタゾンまたはその塩とセリバスタチンまたはその塩とを組み合

わせてなる請求項 1 記載の剤。

9. ピオグリタゾンまたはその塩とプラバスタチンまたはその塩とを組み合わせる請求項 1 記載の剤。

5 10. ピオグリタゾンまたはその塩とアトルバスタチンまたはその塩とを組み合わせる請求項 1 記載の剤。

11. ロシグリタゾンまたはその塩とセリバスタチンまたはその塩とを組み合わせる請求項 1 記載の剤。

12. ロシグリタゾンまたはその塩とプラバスタチンまたはその塩とを組み合わせる請求項 1 記載の剤。

10 13. ロシグリタゾンまたはその塩とアトルバスタチンまたはその塩とを組み合わせる請求項 1 記載の剤。

14. 炎症性疾患の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

15. 炎症性疾患が慢性関節リウマチである請求項 1 4 記載の剤。

16. 炎症性疾患が炎症性腸疾患である請求項 1 4 記載の剤。

15 17. 哺乳動物に有効量のインスリン抵抗性改善薬と HMG-C o A 還元酵素阻害薬とを投与することを特徴とする炎症性疾患の治療方法。

18. HMG-C o A 還元酵素阻害薬と組み合わせる用いられる炎症性疾患治療剤製造のためのインスリン抵抗性改善薬の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/06, 31/22, 31/366, 31/40, 31/427, 31/44, 31/4439, A61P1/04,
19/62, 29/00
//C07D263/44, 277/34, 413/06, 417/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00-45/06, 31/215-31/22, 31/366, 31/40, 31/425-31/427,
31/44-31/4439, A61P1/00-1/04, 19/00-19/02, 29/00,
C07D263/30-263/52, 277/32-277/593, 413/00-413/06, 417/00-417/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),
BIOTECHABS (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 749751, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 27 December, 1996 (27.12.96), Claims; page 8, line 57 to page 9, line 2 & JP, 10-167986, A & JP, 9-67271, A Claims; Par. No. [0031] & US, 5952356, A & CZ, 9601811, A3 & NO, 9602606, A & AU, 9656034, A & SK, 9600794, A & KR, 97000233, A & HU, 9601698, A2 & ZA, 9605190, A & MX, 9602399, A1 & BR, 1100755, A3	1-16, 18
Y	EP, 753298, A1 (SANKYO COMPANY LIMITED), 15 January, 1997 (15.01.97), Claims; example & JP, 9-71540, A Claims; example & US, 5798375, A & US, 6159997, A & CZ, 9601982, A3 & AU, 9656261, A & NO, 9602784, A & CA, 2180296, A & ZA, 9605650, A & NZ, 286920, A & HU, 9601808, A2 & KR, 97005307, A & IL, 118778, A & MX, 9602577, A1	1-16, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
20 April, 2001 (20.04.01)

Date of mailing of the international search report
01 May, 2001 (01.05.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00880

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& CN, 1148492, A	
Y	WO, 99/09965, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 04 March, 1999 (04.03.99), Claims; example; page 28, lines 17 to 26 & JP, 11-124331, A Claims; example; Par. No. [0040] & AU, 9887479, A & EP, 1007038, A2	1-16, 18
Y	EP, 955046, A2 (Ajinomoto, Co., Inc.), 10 November, 1999 (10.11.99), Claims; Par. No. [0045] & JP, 11-343235, A Claims; Par. No. [0024] & CA, 2267815, A & KR, 99082869, A	1-16, 18
A	WO, 00/45818, A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 10 August, 2000 (10.08.00) & AU, 200023047, A	1-16, 18
A	HOFMANN, C., et al., "Altered Gene Expression for Tumor Necrosis Factor- α and Its Receptors during Drug and Dietary Modulation of Insulin Resistance", Endocrinology, 134(1), pp.264-270 (1994)	1-16, 18
A	MORIMOTO, Y., et al., "KB-R7785, A NOVEL MATRIX METALLO- PROTEINASE INHIBITOR, EXERTS ITS ANTIDIABETIC EFFECT BY INHIBITING TUMOR NECROSIS FACTOR- α PRODUCTION", Life Sciences, 61(8), pp.795-803 (1997)	1-16, 18
A	M. Kobayashi, "2gata Tonyobyoni okeru Insulin Teikousei", Igaku no Ayumi, 192(5), pp.474-478 (29 January, 2000)	1-16, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00880

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy (Article 17(2)(a)(i) of the PCT, Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/06, 31/22, 31/366, 31/40, 31/427, 31/44, 31/4439, A61P1/04, 19/62, 29/00
//C07D263/44, 277/34, 413/06, 417/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00-45/06, 31/215-31/22, 31/366, 31/40, 31/425-31/427, 31/44-31/4439,
A61P1/00-1/04, 19/00-19/02, 29/00,
C07D263/30-263/52, 277/32-277/593, 413/00-413/06, 417/00-417/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),
BIOTECHABS (STN), JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 749751, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 27. 12月. 1996 (27. 12. 96), 特許請求の範囲, 第8頁57行-第9頁2行, & JP, 10-167986, A, & JP, 9-67271, A, 特許請求の範囲, [0031], & US, 5952356, A, & CZ, 9601811, A3, & NO, 9602606, A, & AU, 9656034, A, & SK, 9600794, A, & KR, 97000233, A, & HU, 9601698, A2, & ZA, 9605190, A, & MX, 9602399, A1, & BR, 1100755, A3,	1-16, 18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 04. 01

国際調査報告の発送日

01.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 753298, A1 (SANKYO COMPANY LIMITED), 15. 1月. 1997 (15. 01. 97), 特許請求の範囲, 実施例, & JP, 9-71540, A, 特許請求の範囲, 実施例, & US, 5798375, A, & US, 6159997, A, & CZ, 9601982, A3, & AU, 9656261, A, & NO, 9602784, A, & CA, 2180296, A, & ZA, 9605650, A, & NZ, 286920, A, & HU, 9601808, A2, & KR, 97005307, A, & IL, 118778, A, & MX, 9602577, A1, & CN, 1148492, A	1-16, 18
Y	WO, 99/09965, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 4. 3月. 1999 (04. 03. 99), 特許請求の範囲, 実施例, 第28頁17-26行, & JP, 11-124331, A, 特許請求の範囲, 実施例, 【0040】, & AU, 9887479, A, & EP, 1007038, A2	1-16, 18
Y	EP, 955046, A2 (Ajinomoto, Co., Inc.), 10. 11月. 1999 (10. 11. 99), 特許請求の範囲, [0045], & JP, 11-343235, A, 特許請求の範囲, 【0024】, & CA, 2267815, A, & KR, 99082869, A	1-16, 18
A	WO, 00/45818, A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 10. 8月. 2000 (10. 08. 00), & AU, 200023047, A	1-16, 18
A	HOFMANN, C., <i>et al.</i> , "Altered Gene Expression for Tumor Necrosis Factor- α and Its Receptors during Drug and Dietary Modulation of Insulin Resistance", <i>Endocrinology</i> , 134(1), pp. 264-270 (1994)	1-16, 18
A	MORIMOTO, Y., <i>et al.</i> , "KB-R7785, A NOVEL MATRIX METALLO- PROTEINASE INHIBITOR, EXERTS ITS ANTIDIABETIC EFFECT BY INHIBITING TUMOR NECROSIS FACTOR- α PRODUCTION", <i>Life Sciences</i> , 61(8), pp. 795-803 (1997)	1-16, 18
A	小林 正, 「2型糖尿病におけるインスリン抵抗性」, <i>医学のあゆみ</i> , 192(5), pp. 474-478 (Jan. 29, 2000)	1-16, 18

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲17に係る発明は、治療による人体の処置方法である。
(PCT17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)